

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München

Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG EINIGER β -SYMPATHOMIMETIKA
UND β -SYMPATHOLYTIKA AUF DIE MOTILITÄT DES MYOMETRIUMS
DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ambrose Bennacle Amissah
aus
Accra/Ghana

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. M. Rüsse

Korreferent: Prof. Dr. Dr.h.c. J. Boch

Tag der Promotion: 25. Juli 1986

Meiner lieben Frau
und
meiner Tante Genevieve
in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG.....	1
2. LITERATUR.....	3
1. Neurohumorale Erregungsleitung.....	3
2. Katecholamine.....	3
3. Adrenozeptoren.....	6
4. Adrenerge Reaktionen.....	12
5. Medikamentelle Beeinflussung der β -Rezeptoren	13
5.1. Stimulation der β -Rezeptoren.....	14
Wirkung von Terbutalin am Uterus.....	16
Wirkung von Orciprenalin am Uterus.....	17
Wirkung von Fenoterol am Uterus.....	18
5.2. Blockade der β -Rezeptoren.....	19
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	22
Material und Methodik.....	22
4. ERGEBNISSE.....	27
Meßergebnisse nach der Zugabe von Terbutalin und Propanolol - Gruppe 1.....	28
Meßergebnisse nach der Zugabe von Terbutalin und Pindolol - Gruppe 2.....	29
Meßergebnisse nach der Zugabe von Orciprenalin und Propanolol - Gruppe 3.....	29
Meßergebnisse nach der Zugabe von Orciprenalin und Pindolol - Gruppe 4.....	30
Meßergebnisse nach der Zugabe von Fenoterol und Propanolol - Gruppe 5.....	31

Meßergebnisse nach der Zugabe von Fenoterol
und Pindolol - Gruppe 6.....

31

5. DISKUSSION.....

39

6. ZUSAMMENFASSUNG.....

43

7. SUMMARY.....

44

8. LITERATURVERZEICHNIS.....

45

9. ANHANG.....

53

LEBENS LAUF

1. EINLEITUNG

Schon im Altertum beschrieb ARETAEUS von CAPPADOCIA (120 - 180 n. Chr.) im weiblichen Leib ein Organ, das seiner Verhaltensweise einem Tier sehr ähnlich sei und seiner Meinung nach ganz und gar unberechenbar ist.

JEAN M. MARSHALL (1973a) sah in dieser Aussage ein Stück Wahrheit und fügte ergänzend hinzu, daß die Gebärmutter des öfteren von bekannten Forschern, deren Arbeiten viel zum Verständnis der Uterusphysiologie beigetragen hatten, der "Kopfschmerzen"-Muskel genannt worden war. Sie meinte dazu, daß der Uterusmuskel nur ein Bestandteil eines komplexen Ganzen darstelle und daß zum Ganzen gehörende Bindegewebe, die Nerven und sekretorischen Elemente auf die physiologische Gegebenheiten ihren Einfluß ausüben. Die Funktion des Uterusmuskels wird im Gegensatz zu anderen glattmuskulären Organen von Hormonen und Neurotransmittern gesteuert, wodurch letztendlich die Reproduktion ermöglicht wird.

Mittlerweile sind mannigfache Forschungsarbeiten vorgenommen worden, die nach Erklärungen für die vielfältigen Erscheinungsbilder der Uterusfunktion suchten. Die Kenntnisse der makro- und mikroskopischen Anatomie, der Physiologie und der Pharmakologie des Uterus haben so zum Verständnis der Fortpflanzung der Säugetiere beigetragen. Basierend auf diesen Erkenntnissen hat die Arzneimittelforschung Pharmaka zur gezielten Einflußnahme auf die Uterusfunktion während der gesamten Reproduktion entwickelt. So kann heute beispiels-

weise zur Erleichterung geburtshilflicher Eingriffe die Wehentätigkeit vorübergehend durch β_2 -Sympathomimetika gehemmt werden ohne dabei die Bauchpresse zu beeinflussen oder andere unerwünschte Nebenwirkungen auszulösen. Die medikamentelle Tokolyse kann bei Bedarf durch β -Blocker aufgehoben werden. Voraussetzung eines sinnvollen Eingriffes in das Fortpflanzungsgeschehen ist die detaillierte Kenntnis der makro- und mikroskopischen Anatomie und Physiologie des weiblichen Geschlechtsapparates und die Wirkungsart der in Frage kommenden Arzneimittel.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, die tokolytische Wirkung verschiedener β -Sympathomimetika und die blockierende Wirkung verschiedener β -Sympatholytika am Rattenmyometrium zu untersuchen.

2. LITERATUR

1. Neurohumorale Erregungsleitung

Die Impulsübertragung von Nervenzelle zu Nervenzelle und von terminalen Neuronen auf Effektorzellen erfolgt durch die Freigabe spezifischer chemischer Substanzen, die sogenannten Neurotransmitter. Die aus den axonalen Endstücken der Neuronen bei Nervenimpulsen freigesetzten Neurotransmitter reagieren mit spezifischen Rezeptoren an der Zellmembran der Effektorzelle, wodurch die Effektorzelle zur charakteristischen physiologischen Reaktion gebracht wird. Nach vollzogener Aufgabe wird der Neurotransmitter inaktiviert. Der Begriff der neurohumoralen Erregungsleitung umfaßt also die eigentliche Leitung des Nervenimpulses, die Freisetzung des Neurotransmitters in den synaptischen Spalt, die Erregung vorhandener Rezeptoren durch den Neurotransmitter mit nachfolgender Reaktion der Zelle und schließlich, die Inaktivierung der Neurotransmitter (BOOTH u. McDONALD, 1982).

2. Katecholamine

Die vom sympathischen Teil des autonomen Nervensystems und des Nebennierenmarks freigesetzten Neurotransmitter werden Katecholamine genannt. Von sympatho-nervalen bzw. sympatho-adrenalen System werden die Katecholamine Noradrenalin bzw. Noradrenalin und Adrenalin freigesetzt. Angesichts der Gegebenheiten bei der neurohumoralen Er-

regungsleitung ist das Nebennierenmark eine Ausnahme. Es stellt nämlich kein Neuron per se da, sezerniert aber Überträgerstoffe, die gleichermaßen der Erregungsleitung dienen. Diese besondere Stellung kann dadurch erklärt werden, daß die chromaffine Zelle des Organs, in denen die Neurotransmitter gespeichert werden, die gleiche embryonale Abstammung haben wie sympathische Ganglienzellen. Das Nebennierenmark kann somit den sympathischen Ganglienzellen anatomisch, embryologisch und funktionsmäßig gleichgestellt werden (GOODMAN u. GILMAN; 1975).

Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin werden aus der Aminosäure Tyrosin gebildet. Tyrosin wird durch die katalytische Wirkung einer Reihe von Enzymen über Dopa und Dopamin zu Noradrenalin und Adrenalin umgewandelt. In den noradrenergen Neuronen bricht die Synthesekette beim Noradrenalin ab. Im Nebennierenmark wird Adrenalin als Endglied der Biosynthese gebildet. Das Enzym Tyrosinhydroxylase, das die Umwandlung von Tyrosin in Dopa katalysiert, ist für die Biosynthese der Katecholamine verantwortlich. Je mehr Noradrenalin bzw. Adrenalin freigesetzt wird, desto mehr steigt das Enzym an und umgekehrt (FORTH et al., 1983).

Die Speicherung der Katecholamine erfolgt im Falle des Noradrenalin intraneuronal in Vesikeln, von denen eine Anzahl sich in sogenannten Varikositäten befinden. Diese sind Auftreibungen des Terminalretikulums, die mit den Effektorzellen nur durch den synaptischen Spalt getrennt in enger Verbindung stehen. Adrenalin wird in Vesikeln

in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks gespeichert (FORTH et al., 1983).

Die Inaktivierung freigesetzter Katecholamine geschieht auf zweierlei Weise, entweder durch die Wiederaufnahme in die Vesikel oder durch enzymatischen Abbau. Die Wiederaufnahme in die Varikositäten unterliegt einem in der Axonmembran lokalisierten, aktiven Transportmechanismus, der ATP und Mg^{++} abhängig ist. Eine erneute Speicherung in den Vesikeln erfolgt nach der Wiederaufnahme in den Varikositäten. Dieser Weg stellt den Hauptinaktivierungsmechanismus des Noradrenalins dar. Intraneuronales nicht in den Vesikeln gespeichertes Noradrenalin wird durch das Enzym Monoaminoxidase (MAO) oxydativ desaminiert.

Nach extraneuronaler, zellulärer Aufnahme werden Noradrenalin und Adrenalin durch die MAO und Catechol-O-Methyltransferase (COMT) inaktiviert. Bis auf das Fehlen von COMT in der Skelettmuskulatur, kommen beide Enzyme in unterschiedlicher Konzentration in den meisten Geweben vor. Spuren des freigesetzten Noradrenalins und Adrenalins, die weder durch die Wiederaufnahme noch den enzymatischen Abbau erfaßt werden, gelangen unverändert im Urin zur Ausscheidung (FORTH et al., 1983; GOODMAN u. GILMAN, 1975; FITZ, 1981).

3. Adrenozeptoren

Unter einem Rezeptor versteht man einen chemisch besonders strukturierten Teil der Zelle, mit dem ein spezifischer Agonist - z.B. ein Überträgerstoff oder ein Pharmakon - reagiert, um eine für diesen Agonisten typische Reaktion der Zelle auszulösen (MUSCHOLL u. RAHN, 1968).

Die Annahme, daß die Wirkung von Pharmaka auf deren Reaktion mit "rezeptiven Substanzen" der Zellen beruht, geht auf LANGLEY (1905) zurück. DALE (1906) kam aufgrund von Versuchen an Katzen nach der Gabe von Nebennierenmarkextrakten und Mutterkornalkaloiden zu der Schlußfolgerung, daß zwei unterschiedliche Rezeptoren vorkommen. Der Typ I-Rezeptor, postulierte er, sei für die Erhöhung des Blutdruckes zuständig und durch Sekalealkaloide blockierbar. Der Typ II-Rezeptor hingegen vermittele eine Blutdrucksenkung, die sich durch Sekalealkaloide nicht blockieren läßt. In der glatten Muskulatur könne so ein excitatorischer und ein inhibitorischer Rezeptor unterschieden werden.

CANNON und ROSENBLUETH (1937) waren der Meinung, daß nur ein Rezeptortyp existiere, dessen Aktivierung durch das Hormon Adrenalin zur Bildung von zwei verschiedenen Substanzen, "Sympatin E" und "Sympatin I" führen könne. "Sympatin E" habe eine exzitatorische und "Sympatin I" eine inhibitorische Muskelreaktion zur Folge.

Die heute übliche Einteilung in alpha- und beta-Rezeptoren geht auf AHLQUIST (1948) zurück. Durch Untersuchungen an verschiedenen Organsystemen von Hund, Katze, Ratte und Kaninchen mit sechs verschiedenen sympathomimetischen Aminen kam er zu dem Schluß, es gäbe zwei adrenerge Rezeptoren. Die alpha-Rezeptoren vermitteln meistens exzitatorische Wirkung mit Ausnahme am Darm, wo sie inhibitorisch wirken. Die beta-Rezeptoren wirken hingegen meistens inhibitorisch mit Ausnahme am Herzen, wo sie eine exzitatorische Wirkung vermitteln.

Nach Beobachtungen von LANDS et al. (1967) bestehen Wirkungsunterschiede zwischen den beta-Rezeptoren des Schrittmachers des Herzens und denen der glatten Muskulatur. Sie schlugen daher eine Unterteilung der beta-Rezeptoren in β_1 und β_2 -Rezeptoren vor. Auch bei den alpha-Rezeptoren werden unterdessen α_1 - und α_2 -Rezeptoren unterschieden (van ROSSUM, 1965).

Da die Rezeptoren keine morphologisch erkennbare Struktur haben, hat man zu ihrer Erkennung und Klassifizierung drei Methoden angewendet. Die Klassifizierung erfolgt einmal nach der qualitativen Wirkung des Adrenalins und des Noradrenalins und zum anderen über die Wirkung verschiedener adrenerger Blocker. Als drittes Verfahren wird das unterschiedliche Ausmaß der Stimulation einer Reihe verschiedener sympathischer Agonisten herangezogen (MILLER, 1967).

Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf den Uterus kann exzitatorisch, inhibitorisch oder aber unter Umständen auch biphasisch sein.

ABDEL-AZIZ und BAKRY (1973) untersuchten die Reaktion isolierter Rattenuteri in verschiedenen Stadien des Östrus, während und nach der Schwangerschaft nach Zugabe von Isoprenalin, Adrenalin, Noradrenalin und Phenylephrin. Die Autoren fanden keine wesentlichen Unterschiede der Reaktion des Uterus auf alle vier sympathomimetischen Amine während des Östrus. Dagegen nahm die Sensibilität nach Noradrenalin und Phenylephrin nach vorausgegangener Östradiolbehandlung merklich ab. Während der Schwangerschaft bis zu etwa drei Tage post partum nahm die Reaktion des Uterus auf alle vier sympathomimetischen Substanzen merklich ab. Zwischen dem vierten und siebten Tag post partum normalisierte sie sich wieder. Die Reaktionsabnahme des Uterus auf die inhibitorische Wirkung mancher Sympathomimetika ist demnach mit der Wirkung von Östrogenen verknüpft und könnte auf der Dominanz von exzitatorischen alpha-Rezeptoren beruhen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem Befund von YOSHINAGA et al. (1969), daß bei der Ratte die Sekretion von Östrogenen im Proöstrus und kurz vor der Geburt erhöht ist.

Zu ähnlichen Schlußfolgerungen waren schon früher DIAMOND und BRODY (1966) gekommen. Sie untersuchten ovariectomisierte Ratten nach Behandlung mit Östradiolbenzoat, Progesteron

und einer Kombination beider Hormone. Die Reaktionen auf Noradrenalin und Adrenalin wurden von den Autoren an Myometriumstreifen mit Spontankontraktionen untersucht. Bei ovariectomierten, unbehandelten Tieren verursachten sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin eine Inhibition der Spontankontraktionen. Diese Reaktion konnte durch Propanolol aufgehoben werden. Es handelte sich also um eine beta-adrenerge Wirkung. Bei mit Östradiolbenzoat behandelten Ratten wirkte Noradrenalin stimulierend auf die Spontankontraktionen, Adrenalin dagegen inhibitorisch. Nach Propanolol zeigten sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin eine stimulierende Wirkung. Nach Zugabe von Phentolamin wurde die Stimulation aufgehoben. Die mit einer Kombination von Östradiol und Progesteron und mit Progesteron allein behandelten Tiere zeigten eine im Myometrium inhibitorische Wirkung auf Noradrenalin.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen somit, daß der Uterus der Ratte über alpha- und beta-Rezeptoren verfügt. Die Reaktion auf Noradrenalin scheint vom Verhältnis zwischen alpha- und beta-Rezeptoren abhängig zu sein, das von den Ovarialhormonen bestimmt wird. Die alpha-Rezeptoren dominieren demnach bei der Ratte unter Östrogeneinfluß.

Bei der Kuh und der Ziege sind die Reaktionsverhältnisse ähnlich. Sowohl im graviden als auch nicht graviden Zustand ist eine mit Noradrenalin beta-adrenerge Reaktion auslösbar (LARSEN, 1969). Beim Schaf dagegen reagiert Noradrenalin

während des Östrus mit alpha-Rezeptoren, im Diöstrus und während der Schwangerschaft aber mit alpha- und beta-Rezeptoren (EBENBUCK, 1973).

Beim Meerschweinchen ist die Reaktion des Uterus auf Adrenalin und Noradrenalin in allen Reproduktionsstadien biphasisch (BULBRING et al., 1968). MILLER (1967) beschreibt allerdings, daß beim Meerschweinchen im Östrus auf beide Katecholamine nur eine Stimulation der Uteruskontraktionen zu beobachten ist.

Im Uterus des Schweines löst Noradrenalin immer Kontraktionen aus. Auch Adrenalin stimuliert vornehmlich die alpha-Rezeptoren. Im Diöstrus und während der Gravidität wirkt Adrenalin biphasisch (NOREISCH, 1973). In nicht graviden Zustand und am Anfang der Gravidität zeigt der Uterus der Stute eine alpha-Rezeptoren Dominanz; während der Schwangerschaft sind die beta-Rezeptoren dominierend (MITOLO-CHIEPPA et al., 1977).

Bei der Katze wirken Adrenalin und Noradrenalin stimulatorisch während der Trächtigkeit. Im Östrus oder nach Östrogenbehandlung wirken beide Neurotransmitter inhibitorisch (MILLER, 1967; BULBRING et al., 1968).

SJÖBERG (1968) untersuchte die Uteri von Kaninchen, die vierzehn Tage lang mit Östradiol vorbehandelt worden waren. Durch histochemische Fluoreszenz und chemische Be-

stimmung konnte er einen merklich erhöhten Noradrenalingehalt und eine erhöhte Innervationsdichte im Myometrium nachweisen. Bei der selben Spezies fanden ROSENGREN und SJÖBERG (1968) während der Gravidität einen gegenüber nicht gravidem Uteri stark verminderten Noradrenalingehalt. Diese Befunde stimmen überein mit denen von CHA et al. (1965) und MARSHALL (1973b). Allem Anschein nach spielt dabei die Dehnung der Muskelzellen während des Fruchtwachstums keine Rolle. Es zeigte sich nämlich, daß die Abnahme des Noradrenalingehaltes bei einem nur in einem tragenden Uterushorn auch im nichtträchtigen Horn zu beobachten ist (MOAWAD, 1973).

Auch die Anzahl der adrenergen Rezeptoren kann sich verändern. ROBERTS et al., (1977) wiesen eine dreifache Vermehrung der alpha-Rezeptoren bei Kaninchen unter Östrogeneinfluß nach.

Derartige Unterschiede in der Vermehrung oder Verminderung des Katecholamingehaltes, der Innervationsdichte und der Rezeptorenanzahl dürften, zumindest teilweise, an der Erklärung der verschiedenartigen Reaktion des Uterus der einzelnen Spezies verantwortlich sein.

4. Adrenerge Reaktionen

Die Kontraktion bzw. Erschlaffung des Myometriums entsteht als Folgereaktion der Wirkung von Neurotransmittern auf die in den Myometriumzellmembranen eingelagerten Adrenozeptoren. Die Ereignisse, die letzten Endes zur Kontraktion oder zur Erschlaffung der Myometriumzellen führen, unterliegen verschiedenen biochemischen und elektrophysiologischen Prozessen, die sich an oder in der Zelle abspielen (FRITZ, 1985).

Im Myometrium führt die alpha-Rezeptoren-Stimulation zur Kontraktion. Diese wird ausgelöst, wenn durch die Erregung der Zellmembran ein Anstieg der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration zustande kommt. Diese entsteht durch eine ansteigende Permeabilität der Membranen für Ca^{++} -Ionen mit darauffolgenden Influx aus dem extrazellulären Raum. Die Quelle der Ca^{++} -Ionen kann allerdings auch aus intrazellulären Speichern, z.B. dem sarkoplasmatischen Retikulum stammen, oder aus einer Kombination von beiden. Erreicht die intrazelluläre Ca^{++} -Konzentration etwa die Höhe von 10^{-7}M bis maximal 10^{-6}M werden die kontraktile Elemente aktiviert (MARSHALL, 1973b). Bei der Aktivierung der kontraktile Elemente kommt es zur Bindung von Ca^{++} mit Troponin, wodurch die Myosin-Aktivierung nicht mehr unterbunden wird. So kommt es dann zu einer teleskopartigen Längsverschiebung der Proteinfilamente und damit zur Kontraktion (LEHMANN, 1978).

Die Inhibition des Myometriums durch beta-Adrenozeptoren kommt durch eine Hemmung der Aktionspotentialbildung zustande, wodurch eine Hyperpolarisation der Zellmembran und Relaxation der Zelle eintritt (KROEGER u. MARSHALL, 1973).

Die Relaxation des Myometriums tritt ein, wenn die intrazelluläre Ca^{++} -Konzentration unter 10^{-7}M absinkt. Dies geschieht zum Teil durch stärkere intrazelluläre Speicherung, jedoch hauptsächlich durch einen Ca^{++} -Efflux aus der Zelle in den extrazellulären Raum (MARSHALL, 1973b). Die intrazelluläre Ca^{++} -Speicherung und der Ca^{++} -Efflux in den extrazellulären Raum führt schließlich zur Verminderung des freien Ca^{++} in der Zelle (MARSHALL u. KROEGER, 1973).

Das 3',5'-Adenosinmonophosphat bewirkt außer einer Verminderung des freien Ca^{++} in der Zelle auch eine relative Erhöhung der Kaliumpermeabilität der Membran. Diese Ionenverschiebungen führen zur Hyperpolarisation, wodurch die Zelle nicht mehr auf Reize reagiert. Es kommt so zu einer Erschlaffung des Myometriums (JANUSZEWSKI, 1985).

5. Medikamentelle beeinflussung der β -Rezeptoren

Die Uterusmotorik wird vor allem durch hormonelle, aber auch neurohormonelle Mechanismen gesteuert. Eine selektive Einflußnahme auf diese Mechanismen kann durch exogene Applikation gewisser Substanzen, die pharmakodynamische Eigenschaften zeigen, erfolgen (KERN u. SCHILL, 1983). Pharmaka, die einen Einfluß auf die regulativen hormonellen und neuro-

hormonellen Mechanismen ausüben können, führen letzten Endes zur Beeinflussung der Uterusmotorik.

5.1. Stimulation der β -Rezeptoren

Zur inhibitorischen Einflußnahme der Uterusmotorik postuliert DIAMOND und MARSHALL (1969) eine Anzahl von Angriffspunkten innerhalb des uterinen Motilitätsprozesses, wo solche Pharmaka möglicherweise ihre Wirkungen ausüben können. In Frage kommen Strukturen an der Zellmembran, an der Exzitations-Kontraktions-Kopplung, direkt an den kontraktilen Proteinen oder am Zellstoffwechsel. Die Autoren sind der Meinung, daß obwohl alle vier Angriffspunkte möglicherweise in Frage kommen könnten, die primäre Wirkung solcher Pharmaka wahrscheinlich an der Zellmembran zur Entfaltung kommt.

Die durch Interaktion von Pharmaka der β -sympathomimetischen Klasse mit β -Rezeptoren im Myometrium hervorgerufene Tokolyse hat in den letzten Jahren an therapeutischer Bedeutung gewonnen. Die bevorzugte Anwendung von β -Sympathomimetika in der Veterinärmedizin dient der Tokolyse, die in der modernen Geburtshilfe zahlreiche Einsatzmöglichkeiten bietet (FRITZ, 1985). LEHMANN (1978) hat folgende Indikationen für die Tokolyse aufgestellt.

1. Drohender Frühabort
2. Regularisierung des Geburtsablaufes bei Sturmwehen und mangelhaft geöffneter Cervix
3. Erleichterung einer Sectio
4. Erleichterung einer Retorsion

5. Stellungsberichtigung

6. Fetotomie

7. Verzögerung der Geburt auf einen wirtschaftlich oder medizinisch günstigen Termin.

BALLARINI et al. (1980) führten hinzu, daß die Tokolyse zur Erleichterung der Geburtsüberwachung in Intensivbetrieben Verwendung finden kann.

Nicht alle Pharmaka mit β -sympathomimetischer Wirkung sind zur Tokolyse geeignet. Alle zur Zeit gebräuchlichen β -adrenergen Substanzen haben ausser der Wirkung am Uterus auch eine mehr oder minder starke stimulatorische kardiovaskuläre Nebenwirkung (ANDERSSON et al., 1974). Die Erschlaffung des Uterus wird durch β_2 -Rezeptoren vermittelt, während eine Stimulation der β_1 -Rezeptoren des Herzens zur Herzfrequenzsteigerung führt. Pharmakotherapeutisch stellt die auf diese Weise entstehende Tachykardie eine unnötige Belastung für den Patienten dar. Als Tokolytika eignen sich daher nur Pharmaka mit vorwiegend β_2 -sympathomimetischen Eigenschaften (LEHMANN, 1978).

Angefangen mit dem 1965 als ersten in der Veterinärmedizin zur Tokolyse eingesetztes Isoxuprin, sind mittlerweile eine Anzahl weiterer Pharmaka in den Handel gebracht worden. Dabei war man für die Anwendung in der Geburtshilfe bestrebt, Sympathomimetika mit starker uterusrelaxierender Wirksamkeit bei möglichst geringer Nebenwirkung auf den Kreislauf zu erzielen.

Wirkung von Terbutalin am Uterus

Die Wirksubstanz von Terbutalin ist das 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-(tert-butylamino)äthanol mit der Summenformel $C_{12}H_{19}NO_3$ und dem Molekulargewicht von 225,29, als Bricanyl^R im Handel (Astra Chemicals, Wedel/Holstein). Es wird als selektiver Langzeit-Bronchodilatator zur Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Asthma- und Bronchialerkrankungen empfohlen.

ANDERSSON et al. (1974) untersuchten die Wirkung von Terbutalin am spontan kontrahierenden menschlichen Myometrium. Die Untersuchungen wurden in vivo an 14 Frauen während der Entbindung vorgenommen. In allen Fällen trat bei intravenöser Terbutalininfusion von 10 - 20 µg/Minute eine sofortige Wirkung ein. Es wurde eine Abnahme sowohl der Kontraktionsamplitude als auch der Frequenz der Kontraktionen verzeichnet. Allerdings stieg dabei die Herzfrequenz von im Mittel 80 auf 119 Schläge pro Minute. Der Anstieg der Herzfrequenz blieb nach Unterbrechung der Infusion einige Zeit bestehen.

Ähnliche Beobachtungen über die Wirkung von Terbutalin im in-vitro-Versuch an menschlichen Myometriumstreifen liegen von ANDERSSON et al. (1975) und von CALIXTO und SIMAS (1984) vor. ANDERSSON et al. (1975) konnten eine völlige Tokolyse der sich spontan kontrahierenden Myometriumstreifen mit 1,0 µg/ml Terbutalin erreichen.

Wirkung von Orciprenalin am Uterus

Orciprenalin ist das 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol mit der Summenformel $C_{11}H_{17}NO_3$ und dem Molekulargewicht von 211,27, als Alupent^R (Boehringer, Ingelheim) im Handel. Orciprenalin wird als Bronchospasmolytikum und wirksames Pharmakon bei Reizbildungs- und Überleitungsstörungen des Herzens empfohlen.

Orciprenalin ist auch tokolytisch wirksam. BAILLIE et al. (1970) verwendeten bei 30 Frauen 20 µg/Minute Orciprenalin bei drohender Fehl- oder Frühgeburt in der 28. bis 35. Schwangerschaftswoche. Die Infusion wurde maximal 3mal pro 24 Stunden jeweils 20 Minuten durchgeführt. Die Kontraktionen des Uterus wurden tokographisch aufgezeichnet, die mütterliche Herzfrequenz kardiographisch überwacht. Bei 21 Frauen konnte durch die Infusion eine Tokolyse herbeigeführt werden. Dabei mußte aber eine Tachycardie mit 120 bis 140 Schläge pro Minute bei den Frauen in Kauf genommen werden. Außerdem traten bei einigen Patientinnen Unregelmäßigkeiten der zeitlichen Aufeinanderfolge der Herzschläge auf. Die Arrhythmien verschwanden in der Regel kurze Zeit nach Abstellen der Infusion, die Herzbeschleunigung dagegen blieb über längere Zeit bestehen.

Bei einer ähnlichen Untersuchung wiesen ZILIANI und ALLER (1971) auf die kurzdauernde Wirksamkeit des Orciprenalins hin. Der durch eine Orciprenalininfusion relaxierte Uterus zeigt 15 bis 20 Minuten nach Abstellen der Infusion erneut

Kontraktionen. Die Autoren kamen zu der Überzeugung, daß angesichts der erheblichen Kreislaufwirkung und der nur kurz andauernden Wirkung am Uterus, Orciprenalin nur in Notfällen als Tokolytikum angewendet werden sollte.

Wirkung von Fenoterol am Uterus

Im Gegensatz zu Terbutalin und Orciprenalin ist Fenoterol als Tokolytikum im Handel. Es ist das 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2- (4-hydroxyphenyl)isopropylamino -äthan mit der Summenformel $C_{17}H_{21}NO_4$ und dem Molekulargewicht von 303,37, das unter dem Handelsnamen Partusisten^R (Boehringer, Ingelheim) in der Humanmedizin Verwendung findet.

Fenoterol bewirkt eine Abnahme der Frequenz und Intensität der Kontraktionen am Uterus. LIPSHITZ und BAILLIE (1976) erzielten bei 18 Patientinnen, bei denen uterine Kontraktionen durch intra-venöse Infusion von Oxytocin hervorgerufen worden waren, mit Fenoterol eine mehr als 70%ige Herabsetzung der Intensität und Frequenz der Kontraktionen.

V.d. CRABBEN et al. (1972) konnten durch die tokolytische Wirkung von Fenoterol eine drohende Frühgeburt bei 83 Frauen über verschieden lange Zeiträume verhindern. Dabei traten absolute Wehenruhe bei 68,8%, eine erhebliche Reduzierung der Kontraktionen bei 13,2% und eine nur mäßige Hemmung der Uterusaktivität bei 18% der Patientinnen auf. Die Autoren empfanden die kurze Wirkungsdauer des Fenoterols

als nachteilig. Bei Absetzen der Fenoterolinfusion traten oft nach wenigen Minuten erneut Kontraktionen auf. Zur gleichen Schlußfolgerung kamen LIPSHITZ et al. (1976).

Bei der Gabe von Fenoterol wurden auch unerwünschte Wirkungen in der Kreislaufregulation beobachtet. Die Reaktion des Blutdruckes zeigte, daß der systolische Druck erhöht und der diastolische Druck gesenkt werden (LIPSHITZ u. BAILLIE, 1976). Der fetale Kreislauf zeigte hingegen keine wesentliche Änderung.

5.2. Blockade der β -Rezeptoren

Die Synthese von β -Rezeptorenblocker erfolgte ursprünglich mit dem Ziel der spezifischen Hemmung der Wirkung nerval freigesetzten Noradrenalins am Herzen, also, einer Hemmung kardialer betasympathomimetischer Wirkung (PALM, 1980).

Unterdessen ist aus der zunächst engen, ausschließlich am Herzen gewünschten Wirkung ein breiteres Indikationsspektrum entstanden. So berichten HAMMERL et al. (1984) über die Anwendung des β -Blockers Carazolol zur Prophylaxe der Nachgeburtsverhaltung beim Rind. Die Retentio secundinarum beim Rind kommt nach Ansicht der Autoren durch die stressbedingte endogene Stimulation der β_2 -Adrenozeptoren während der Geburt zustande. Weitere Erfahrungen mit der Anwendung des Carazolols liegen bei Schweinen zur Vermeidung von Tachykardien beim Deckakt oder beim Transport vor (WENGERT, 1978; BALLARINI u. GUIZZARDI, 1981). Auch als Prophylaxe

des akuten Herztods der Windhunde während des Rennens konnte GASTAUER (1978) gute Resultate mit Carazolol erreichen.

Nach wie vor ist Propanolol der Prototyp der β -Blocker. Über die Wirkung des Propanolol auf die durch Terbutalin, Orciprenalin und Fenoterol bedingte Tokolyse liegen bisher keine Daten vor.

Propanolol ist das 1-(Isopropylamino)-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol mit der Summenformel $C_{16}H_{21}NO_2$ und einem Molekulargewicht von 259,34 als Dociton^R (Rhein Pharma, Plankstadt) im Handel.

Ein weiterer β -Blocker ist das bisher in der Tiermedizin nicht verwendete Pindolol. Pindolol ist das 1-(1H-Indol-4-yloxy)-3- (1-methylethyl)amino -2-propanol mit der Summenformel $C_{14}H_{20}N_2O_2$ und dem Molekulargewicht von 248,32 (Visken^R, Wander Pharma, Nürnberg).

In der Tiergeburtshilfe sind Pharmaka mit β -Rezeptor stimulierender wie auch blockierender Wirkung noch wenig bekannt. Es ist erwiesen, daß Stress während der Geburt über die Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark die β -Rezeptoren in der Gebärmuttermuskulatur stimuliert und damit zu Geburtsstörungen insbesondere zu einer Hemmung der Wehentätigkeit führt. Die Anwendung von β -Sympathomimetika bei geburtshilflichen Eingriffen sollte in der Regel zeitlich begrenzt sein (z.B. Sectio, Lageberichtigung, Torsio uteri usw.), so daß die Tokolyse nach Beendigung

der geburtshilflichen Tätigkeit aufgehoben werden kann, um eine zu lange dauernde Uterusatonie zu vermeiden.

In der folgenden Arbeit soll daher untersucht werden, ob verschiedene β -Sympathomimetika eine unterschiedliche Wirkungsintensität am Uterus entfalten und in welcher Konzentration die β -Blocker Propanolol und Pindolol die Tokolyse beenden können.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an Myometriumstreifen von Ratten durchgeführt. Die Tiere wurden unter konstanten Umweltbedingungen bei einer Raumtemperatur von 22 bis 25°C und einem Licht-Dunkel-Intervall von 12 Stunden gehalten. Zu Beginn der Untersuchungen hatten die Tiere ein Gewicht von 250 - 300 g. Sie wurden mit pelletiertem Fertigfutter für Labortiere und Wasser ad libitum versorgt.

Die Ratten wurden zunächst ovariectomiert und anschließend mit Östrogen per injektionem substituiert. Die Ovariectomie erfolgte unter Allgemeinanästhesie unter Verwendung von 100 mg/Kg KGW s.c. Ketaminhydrochlorid und 0,2 ml einer 1,0 mg/ml Atropinsulfatlösung s.c. pro Tier. Zur Infektionsprophylaxe bekamen die Tiere 0,1 ml Borgal s.c.

Acht Tage post operationem erhielten die Tiere über drei Tage 0,2 mg/kg KGW Östradiolvaleriat (Progenon^R Depot, Schering) subkutan verabreicht. Am Tag der Untersuchung, der jeweils 24 Stunden nach der dritten Östradiolvaleriat Injektion angesetzt wurde, wurde eine Ratte in einer Gaskammer mit Äther euthanasiert. Die Bauchhöhle wurde geöffnet und der Uterus von seinen Aufhängebändern befreit und als Ganzes aus der Bauchhöhle herausgenommen. Der Uterus wurde sofort in eine Petrischale mit Nährlösung verbracht. In der Nährlösung präparierend wurde der Uterus

in 1,0 cm lange Stücke zerlegt. Jedes der so entstandenen vier oder fünf Stücke wurde in der Längsrichtung aufgeschnitten und aufgeklappt. Unter einer Lupe wurde das Endometrium und die Zirkulärmuskelschicht abpräpariert. Ein so erhaltener Myometriumstreifen wurde wieder zusammengeklappt, an beiden Enden mit Schlaufen aus Seidenfäden versehen und horizontal in einem Organdurchlaufbad eingehängt. Die übrigen Myometriumstreifen wurden in einer ständig mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) begasten Nährlösung in einem Nährlösungsreservoir aufbewahrt, um nacheinander später am gleichen Tag verwendet werden zu können.

Die Apparatur für die Untersuchungen bestand aus einer Carbogen liefernden Gasflasche, einem mit Nährlösung gefüllten Reservoir, einem Tropfenzähler, einem Thermostaten, einem Organdurchlaufbad, einem induktiven Zug- und Druckaufnehmer mit Mikromanipulator (Q11/10, HBM, Darmstadt), einem Trägerfrequenzmessverstärker mit Digitalanzeige (KWS 3071, HBM, Darmstadt), und einem Tintenschreiber (Mark 220 Recorder, Brush Instruments Division, Cleveland). Die Kontraktionen wurden auf dem Schreiber mit einem Papiervorschub von 5 mm/Minute aufgezeichnet.

Die für jede Untersuchung frisch angesetzte und ständig mit Carbogen begaste Nährlösung hatte folgende Zusammensetzung (MITOLO-CHIEPPA, 1979):

NaCl	8,0 g/l
KCl	0,4 g/l
CaCl ₂	0,3 g/l
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,2 g/l
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	0,2 g/l
Na ₂ CO ₃	0,1 g/l
Glukose	1,0 g/l

Die Nährlösung floß vom Reservoir aus über den Tropfenzähler, der seinerseits die Nährlösung am Einlauf in die Kammer des Organdurchlaufbades hineinschob. Die Kammer wies ein Volumen von 10 ml auf und wurde von einer absaugenden Wasserstrahlpumpe entleert. Einlauf und Auslauf waren so gegeneinander abgestimmt, daß innerhalb von 4 Minuten 10 ml Nährlösung das Bad durchflossen. Die Temperatur der Kammer wurde durch einen Thermostaten konstant auf 37°C gehalten.

Der Myometriumstreifen wurde nach dem Einhängen in das Organdurchlaufbad 20 Minuten lang spannungsfrei gelassen. Die Kontrolle der Spannungsfreiheit erfolgte über die Digitalanzeige. Nach Ablauf der 20 Minuten dauernden Adaptationszeit wurde die Spannung in 5 Minuten Abständen mittels des Mikromanipulators um jeweils 40 mg erhöht. Die schrittweise Spannungserhöhung wurde so lange fortgeführt bis gleich- und regelmäßige Spontankontraktionen der Myometriumstreifen auftraten. Erst dann wurde mit der Zugabe der Testsubstanzen begonnen.

Es waren paarweise sechs Gruppen von Testsubstanzen, wobei ein β -Sympathomimetikum und ein β -Blocker eine Gruppe bildeten. Zuerst wurde in ansteigenden Konzentrationen das β -Sympathomimetikum jeweils gleichen Volumens von 1,0 ml am Einlauf des Organdurchlaufbades eingetropf. Angefangen mit einer Konzentration von 10^{-9} wurde in 5 Minuten Abständen jeweils eine 10-fach stärkere Konzentration eingetropf bis die Kontraktionen der Myometriumstreifen zum völligen Stillstand kamen. 5 Minuten nach dem Erlöschen der Kontraktionen wurde in gleicher Weise ein β -Blocker so lange zugegeben, bis die Myometriumstreifen wieder Kontraktionen zeigten. In jeder Gruppe wurden die Untersuchungen an mehreren Myometriumstreifen durchgeführt.

Folgende Substanzen wurden getestet:

1. Terbutalin (Bricanyl^R, Astra Chemicals, Wedel/Holstein)
Propanolol (Dociton^R, Rhein Pharma, Plankstadt)
2. Terbutalin (Bricanyl^R, Astra Chemicals, Wedel/Holstein)
Pindolol (Visken^R, Wander Pharma, Nürnberg)
3. Orciprenalin (Alupent^R, Boehringer, Ingelheim)
Propanolol (Dociton^R, Rhein Pharma, Plankstadt)
4. Orciprenalin (Alupent^R, Boehringer, Ingelheim)
Pindolol (Visken^R, Wander Pharma, Nürnberg)
5. Fenoterol (Partusisten^R, Boehringer, Ingelheim)
Propanolol (Dociton^R, Rhein Pharma, Plankstadt)
6. Fenoterol (Partusisten^R, Boehringer, Ingelheim)
Pindolol (Visken^R, Wander Pharma, Nürnberg)

Die registrierten Kontraktionen wurden planimetrisch ausgewertet (Flächenwert = mm^2 pro 5 Minuten Zeiteinheit (Z)).

1. Z vor jeder Medikamentenzugabe
2. Z nach Zugabe des β -Sympathomimetikums
3. Z nach Zugabe des β -Sympatholytikums

Die Flächenwerte ($\bar{x} \pm s$) werden als Dosis-Wirkungskurven dargestellt.

4. ERGEBNISSE

Die Myometriumstreifen zeigten nach dem Einhängen in das Organdurchlaufbad während der 20 Minuten Anpassungszeit keine Kontraktionen. Nach mehreren Spannungserhöhungen traten allmählich Spontan- und regelmäßige Kontraktionen auf. Dies geschah in der Regel ab einer Dehnung der Myometriumstreifen um 400 mg. Nicht alle Myometriumstreifen zeigten diesen Effekt, d.h., wenn nach Erreichen der kritischen Dehnung keine Kontraktionen auftraten, die Untersuchung abgebrochen wurde.

Die Myometriumstreifen, die regelmäßige Spontankontraktionen zeigten, reagierten in den einzelnen Gruppen nach Zugabe der Sympathomimetika und der Sympatholytika ähnlich. Nach Zugabe der steigenden Konzentrationen eines Sympathomimetikums verloren sie allmählich an Grundspannung und Amplitude bis ab einer bestimmten Konzentration eine tokolytische Reaktion eintrat.

Nach Zugabe der steigenden Konzentrationen der Sympatholytika war die Reaktion umgekehrt, d.h. die Myometriumstreifen entwickelten erneut aus der Tokolyse heraus regelmäßige Spontankontraktionen. Die Anfangsverdünnung aller Pharmakas betrug 10^{-9} der Originalsubstanz. Die in dieser höchsten Verdünnung enthaltenen Wirkstoffmenge war daher unterschiedlich.

Das Volumen des Organdurchlaufbades betrug 10 ml. Die Durchlaufgeschwindigkeit wurde auf 2,5 ml/Minute gehalten. Unter diesen Voraussetzungen kann angenommen werden, daß innerhalb von 4 Minuten ein Gesamtdurchlauf erfolgte. Das Zeitintervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zugaben der Testsubstanzen wurde daher auf 5 Minuten festgesetzt.

Meßergebnisse nach der Zugabe von Terbutalin und Propanolol

Gruppe 1

Abbildung 1 und Anhangstabelle 1 veranschaulichen die Wirkung von Terbutalin und Propanolol auf das spontan-kontrahierende Myometrium. Die verwendete Verdünnungsreihe wurde mit einer 0,5 mg/ml Terbutalinlösung durchgeführt. Diese entspricht 2200 μMol Wirksubstanz. Bei Propanolol war die Ausgangskonzentration 1,0 mg/ml, was 3900 μMol entspricht.

Die Myometriumstreifen reagierten auf Terbutalin mit einer abfallenden Kontraktionsamplitude und einer größer werdenden Zeitspanne zwischen den Kontraktionen bis zur Tokolyse bei der Verdünnung 10^{-5} . Dieser Wert entspricht 22 μMol Terbutalin. 5 Minuten nach erfolgter Tokolyse wurde mit der Zugabe von Propanolol begonnen.

Anfangen mit der Verdünnung von 10^{-9} wurde Propanolol in 5 minütigen Abständen und in jeweils 10-fach stärker werdenden Konzentrationen in das Bad gegeben. Die ersten Kontraktionen der Myometriumstreifen erfolgten bei einer Propanololverdünnung von 10^{-7} , was einer Konzentration von $0,39 \mu\text{Mol}$ entspricht. Der dabei erreichte Flächenmittelwert betrug 47 mm^2 , etwa 27% des Flächenwertes vor Versuchsbeginn.

Meßergebnisse nach der Zugabe von Terbutalin und Pindolol

Gruppe 2

Die Ergebnisse bei der Zugabe von Terbutalin und Pindolol sind aus Abbildung 2 und Anhangstabelle 2 zu entnehmen. Die Ausgangslösung von Pindolol war $0,2 \text{ mg/ml}$ entsprechend $805,4 \mu\text{Mol}$. Die tokolytische Wirkung von Terbutalin wurde bei einer Pindololkonzentration von $0,081 \mu\text{Mol}$ aufgehoben. Der Flächenwert betrug $37,0 \text{ mm}^2$, etwa 25,6% des Flächenwertes vor Versuchsbeginn.

Meßergebnisse nach der Zugabe von Orciprenalin und Propanolol

Gruppe 3

Abbildung 3 und Anhangstabelle 3 zeigen die Wirkungen von Orciprenalin und Propanolol auf das Myometrium. Orciprenalin hatte eine Ausgangslösung von $1,0 \text{ mg/ml}$ ($4700 \mu\text{Mol}$). Propanolol war $1,0 \text{ mg/ml}$, entsprechend $3900 \mu\text{Mol}$.

Mit steigender Dosierung von Orciprenalin nahmen die Kontraktionen des Myometriums ab. Die Kontraktionshemmung war im Vergleich zu der Wirkung von Terbutalin stärker. Die völlige Relaxation erfolgte jedoch erst bei Zugabe der Verdünnung 10^{-5} . Diese Verdünnung entsprach $47 \mu\text{Mol}$ Orciprenalin.

Die Orciprenalinwirkung wurde von einer Propanolol-Verdünnung von 10^{-8} gehemmt. Dies entspricht einer Propanolol-Konzentration von $0,039 \mu\text{Mol}$. Die von Propanolol verursachte Hemmung der Orciprenalinwirkung erfolgte im Vergleich zu der bei der Verwendung von Terbutalin rascher. Der Flächenwert betrug $37,3 \text{ mm}^2$.

Meßergebnisse nach der Zugabe von Orciprenalin und Pindolol

Gruppe 4

Bei Verwendung von Pindolol erfolgte die Hemmung der orciprenalin-Wirkung ebenfalls etwas rascher als bei Terbutalin. Die Aufhebung der Tokolyse erfolgte bei einer Pindolol-Verdünnung von 10^{-8} , was einer Konzentration von $0,0081 \mu\text{Mol}$ entspricht. Der Flächenwert betrug $50,5 \text{ mm}^2$ (31,8% des Flächenwertes vor Versuchsbeginn) (Abb. 4 und Anhangstabelle 4).

Meßergebnisse nach der Zugabe von Fenoterol und Propanolol

Gruppe 5

Von den drei getesteten Sympathomimetika scheint Fenoterol am raschesten tokolytisch zu wirken. Schon bei einer Verdünnung von 10^{-7} wurde eine völlige Relaxation des Myometrium erzielt. Die Ausgangslösung von Fenoterol war 1,0 mg/ml mit einer Konzentration von 3296 μMol . Demnach erfolgte eine tokolytische Wirkung bei einer Konzentration von 0,33 μMol Fenoterol. Diese Wirkung wurde durch eine Propanolol-Verdünnung von 10^{-8} (0,039 μMol) aufgehoben. Der dabei erzielte Flächenwert betrug 30,8 mm^2 (32,9% des Flächenwertes vor Versuchsbeginn). Die Daten sind aus Abbildung 5 und Anhangstabelle 5 zu entnehmen.

Meßergebnisse nach der Zugabe von Fenoterol und Pindolol

Gruppe 6

Pindolol hemmte die sympathomimetische Wirkung von Fenoterol am Myometrium. Dies geschah bei einer Pindolol-Verdünnung von 10^{-8} (0,0081 μMol). Der dabei erzielte Flächenwert betrug 42,8 mm^2 (37,4% des Flächenwertes vor Versuchsbeginn) (Abb. 6 und Tab. 6).

Anhand der planimetrisch bestimmten Flächenwerte und der daraus errechneten Prozentzahlen konnte die Wirkung von steigenden Konzentrationen der drei β -Sympathomimetika Terbutalin, Orciprenalin und Fenoterol gezeigt werden. Alle drei Pharmaka waren in der Lage, bei steigenden

Konzentrationen eine unterschiedlich stark abnehmende Kontraktionsleistung des Myometriums zu bewirken. Die Wirkung der β -Blocker Propanolol und Pindolol auf die von Terbutalin, Orciprenalin und Fenoterol hervorgerufene Tokolyse tritt bei unterschiedlichen Konzentrationen der Wirksubstanzen ein.

Abb. 1: Dosis-Wirkungskurve nach der Zugabe von Terbutalin und Propanolol in steigenden Konzentrationen.

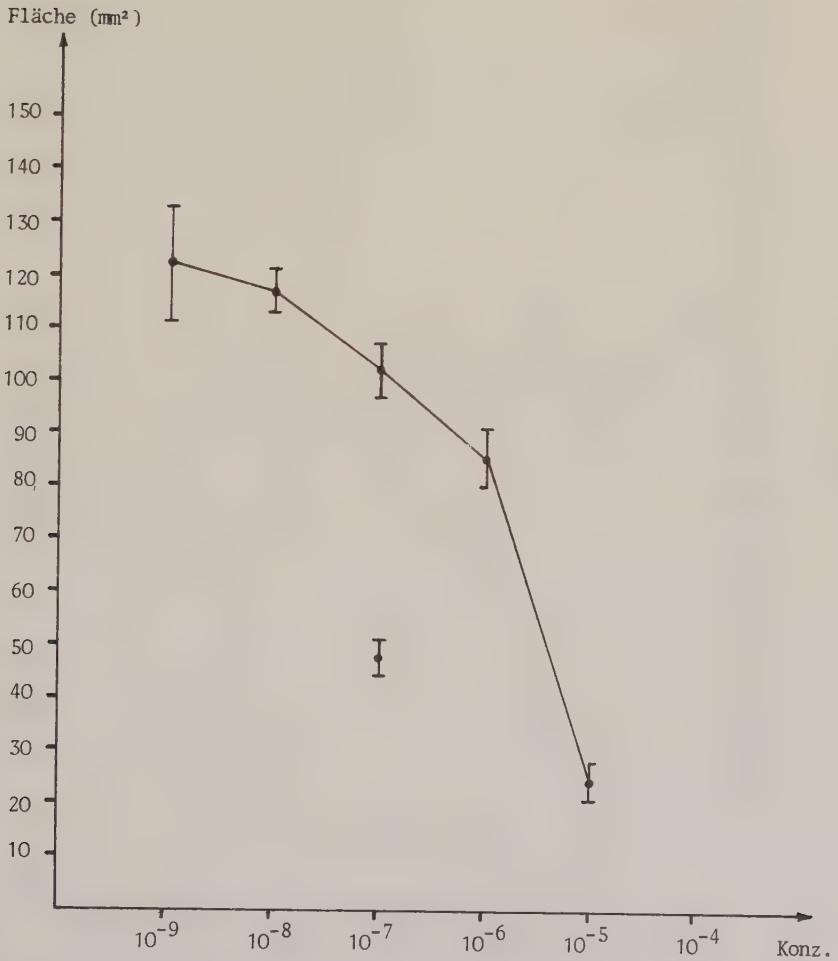


Abb. 2: Dosis-Wirkungskurve nach der Zugabe von Terbutalin und Pindolol in steigenden Konzentrationen.

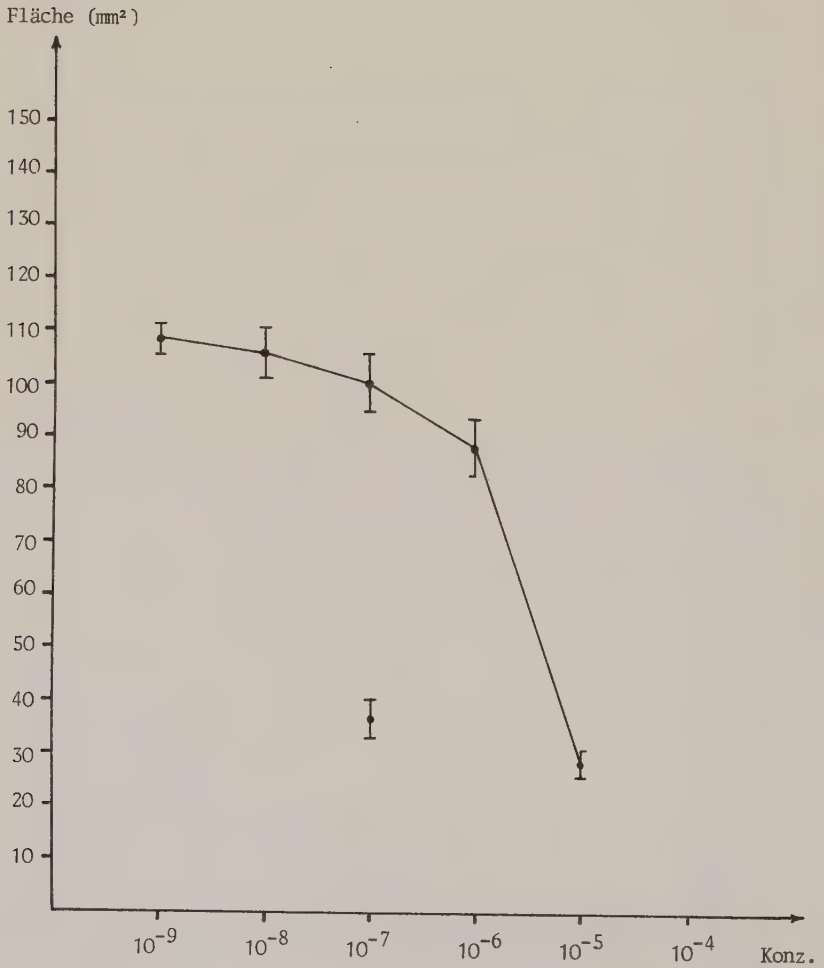


Abb. 3: Dosis-Wirkungskurve nach der Zugabe von Orciprenalin und Propanolol in steigenden Konzentrationen.

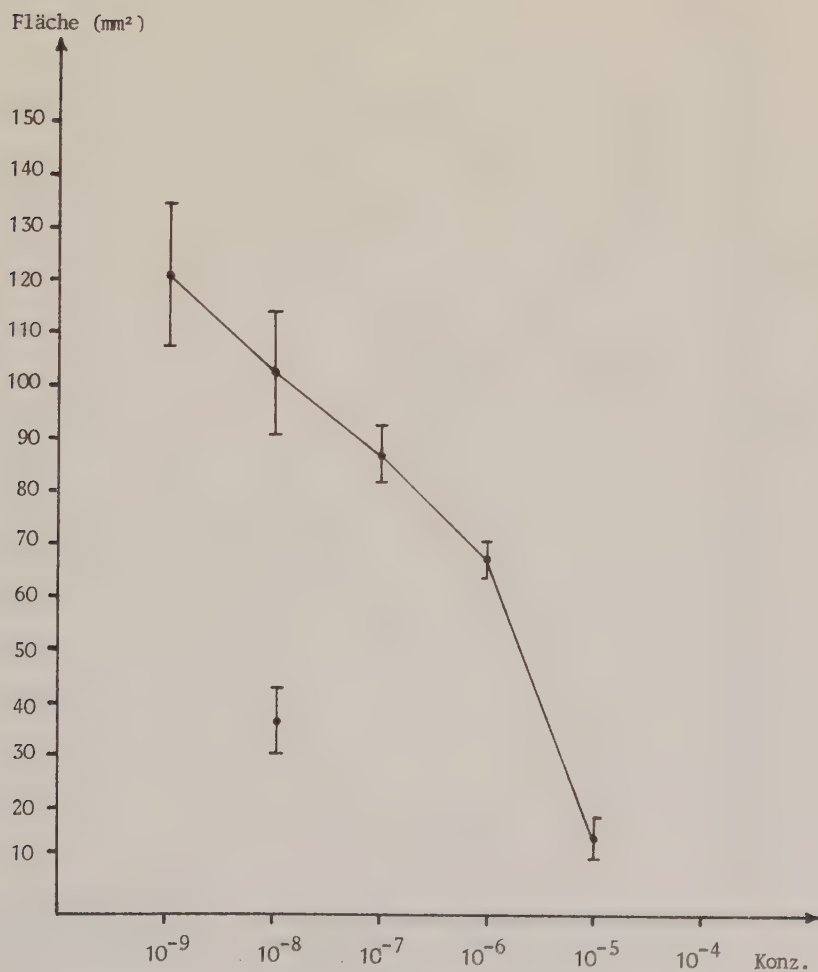


Abb. 4: Dosis-Wirkungskurve nach der Zugabe von Orciprenalin
und Pindolol in steigenden Konzentrationen.

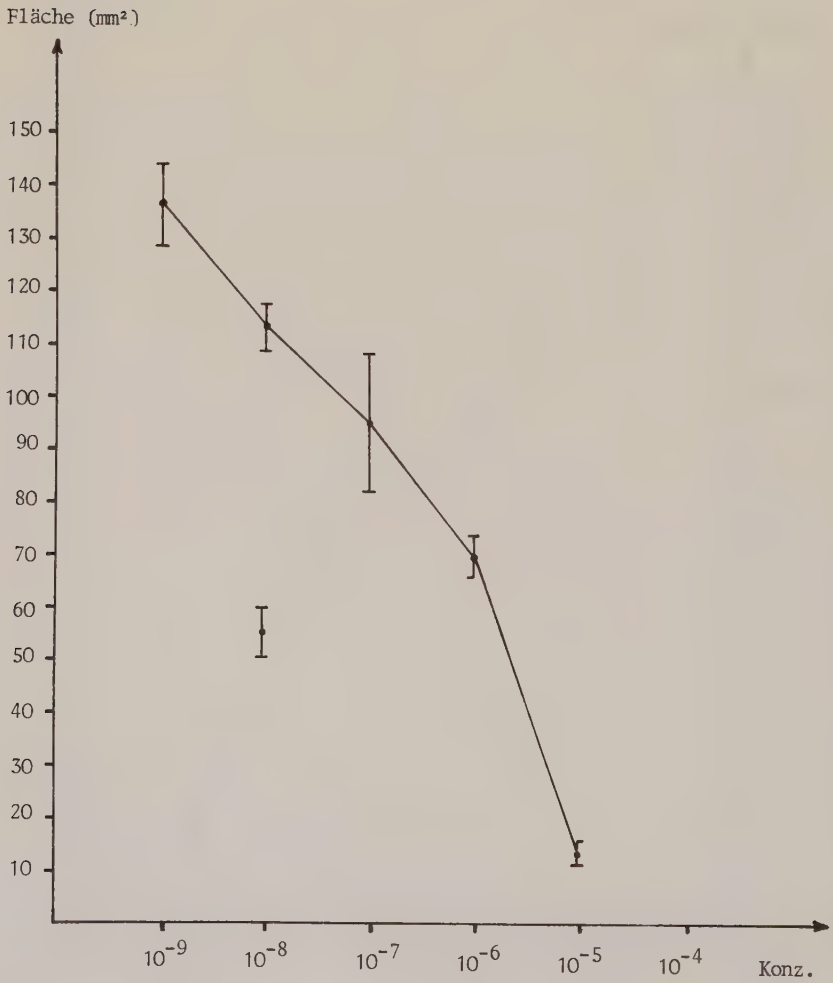


Abb. 5: Dosis-Wirkungskurve nach der Zugabe von Fenoterol und Propanol in steigenden Konzentrationen.

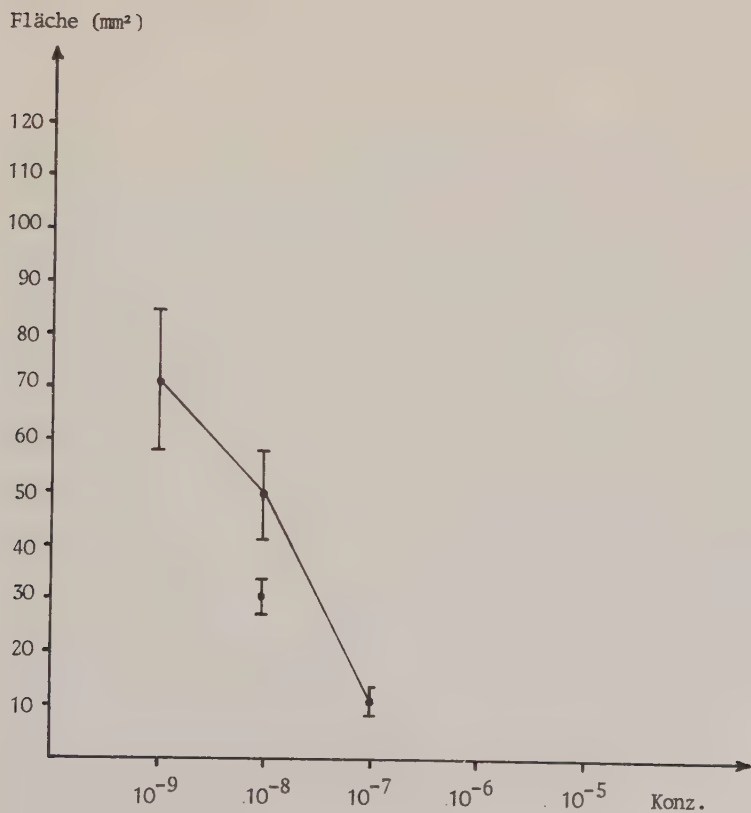
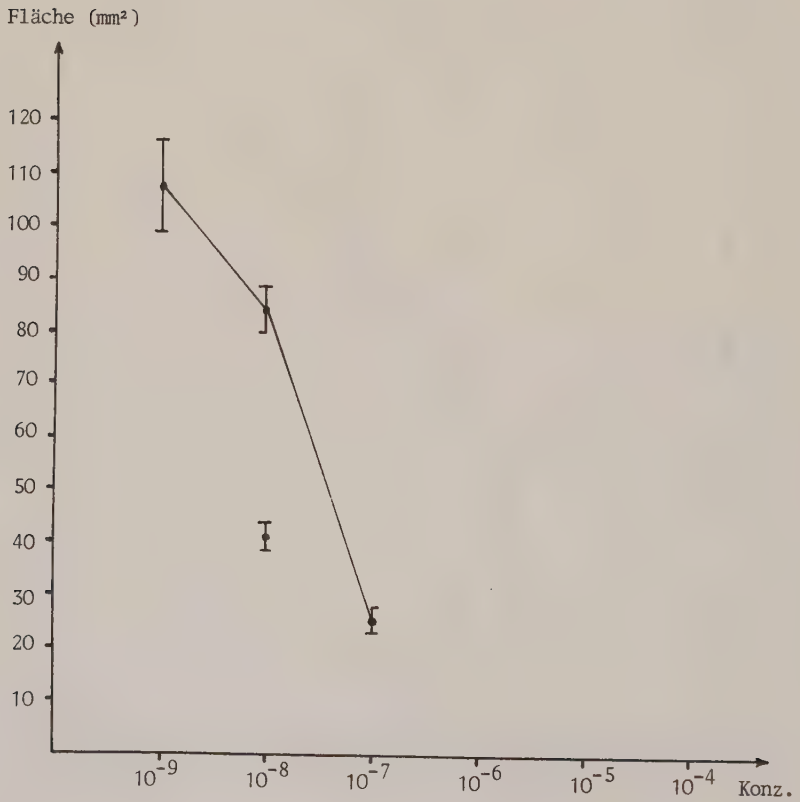


Abb. 6: Dosis-Wirkungskurve nach der Zugabe von Fenoterol
und Pindolol in steigenden Konzentrationen.



5. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde die β -sympathomimetische Wirkung von Terbutalin, Orciprenalin und Fenoterol und die β -sympatholytische Wirkung von Propanolol und Pindolol an Myometriumstreifen der Ratte untersucht. Im Gegensatz zur Humanmedizin, wo zahlreiche Berichte über die Verwendung von Terbutalin, Orciprenalin und Fenoterol als Tokolytika vorliegen, sind in der Veterinärmedizin diese Pharmaka bisher nicht als Tokolytika eingesetzt worden.

Die drei in der vorliegenden Arbeit untersuchten β -Sympathomimetika zeigten an den Myometriumstreifen der Ratte konzentrationsabhängig eine tokolytische Wirkung. Ähnliche Ergebnisse über die tokolytische Wirksamkeit von Terbutalin, Orciprenalin und Fenoterol liegen aus der Humanmedizin vor (BAILLIE et al., 1970; ANDERSSON et al., 1975; LIPSHITZ u. BAILLIE, 1976; CALIXTO u. SIMAS, 1984). Bei den eigenen Untersuchungen wirkte Fenoterol zeitlich betrachtet am raschesten. Eine völlige Tokolyse konnte nach 10 Minuten beobachtet werden. Zwischen Terbutalin und Orciprenalin bestand in dieser Hinsicht kein Unterschied; beide wirkten erst nach 20 Minuten tokolytisch. Im Hinblick auf die Konzentration zeigte Fenoterol bereits bei einer Dosierung von 0,33 μMol den vollen Tokolyse-Effekt. Die gleiche Wirkung konnte mit Terbutalin erst bei 22,0 μMol und mit Orciprenalin bei 47,0 μMol registriert werden.

Wichtig für die klinische Anwendung von β -Sympathomimetika als Tokolytika ist eine Hemmung der Uteruskontraktionen ohne unerwünschte Nebenwirkungen. Die aus der Humanmedizin vorliegenden Berichte über Erfahrungen mit Terbutalin, Orciprenalin und Fenoterol als Tokolytika haben gezeigt, daß diese drei β -Sympathomimetika mehr oder minder unerwünschte, kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben. ZILIANI und ALLER (1971) berichteten, daß bei Frauen außer der Tokolyse bei Verwendung des Orciprenalins Tachykardien und in manchen Fällen stärkere Sinusarrhythmien auftraten. Bei Fenoterol hingegen beobachteten LIPSHITZ und BAILLIE (1976) eine Erhöhung der Pulsrate und des Pulsdruckes, während ANDERSSON et al. (1975) bei den Frauen nur eine geringe Erhöhung der Herzschläge ohne merkliche Änderungen des Blutdruckes beobachteten.

In der vorliegenden Arbeit konnte methodisch bedingt Nebenwirkungen am Herz und Kreislauf nicht nachgeprüft werden. Jedoch können auch bei Tieren Nebenwirkungen im Hinblick auf das Vorkommen von β -Rezeptoren im kardiovaskulären System nicht ausgeschlossen werden. Inwieweit die Erfahrungen der Humanmedizin mit Terbutalin, Orciprenalin und Fenoterol auf die Veterinärmedizin übertragen werden können, bedarf Untersuchungen am lebenden Tier.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von CALIXTO und SIMAS (1984), die mit Propanolol bei schwangeren Frauen keine antagonistische Wirkung nach Terbutalin und Orciprenalin erzielen konnten, verdrängten bei den eigenen in-vitro

Untersuchungen sowohl Propanolol als auch Pindolol dosisabhängig die drei β -Sympathomimetika Fenoterol, Terbutalin und Orciprenalin aus ihren Rezeptorbindungen. Gegen Fenoterol und Orciprenalin wirkte Pindolol antagonistisch bei einer Konzentration von 0,0081 μMol . Um die Terbutalin-Wirkung aufzuheben war eine höhere Pindolol-Konzentration von 0,081 μMol erforderlich. Bei dem klassischen β -Blocker Propanolol konnte die gleiche Wirkung bei den drei untersuchten β -Sympathomimetika erreicht werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, daß die tokolytische Wirkung von Fenoterol am Rattenuterus der des Terbutalin und des Orciprenalin überlegen ist. Ferner, daß die tokolytische Wirkung von Fenoterol am Rattenuterus durch Pindolol im Vergleich zu Propanolol am wirksamsten aufgehoben wird. Aus den verschiedenen in den eigenen Untersuchungen vorgenommenen Kombinationen zeigte die Paarung Fenoterol-Pindolol die deutlichste Wirkung.

In der Tiergeburtshilfe wird als β_2 -Sympathomimetikum Clenbuterol (Planipart^R) und als Sympatholytikum Carazolol (Suacron^R) angewendet. Fenoterol scheint wegen seiner sehr kurzen Wirkungsdauer (LIPSHITZ u. BAILLIE, 1976) und ausgeprägten Nebenerscheinungen im Bereich des kardiovaskulären Systems (v. CRABBEN, 1972) dem Clenbuterol gegenüber unterlegen. In der vorliegenden Arbeit wurde die etwas höhere betablockierende Affinität des Pindolol gegenüber dem Propanolol festgestellt. Da Carazolol gegenüber Propano-

101 eine betablockierende Affinitätssteigerung um den Faktor 100 festgestellt wurde (PALM, 1980) ist es annehmbar, daß Carazolol dem Pindolol in dieser Aktivität überlegen ist.

Angesichts der Tatsache, daß Resultate aus in vitro Versuchen nicht ohne Weiteres auf in vivo Verhältnisse übertragen werden können und ferner, daß bisher die tokolytische Wirkung von Fenoterol nur beim Menschen erprobt worden ist, scheint es angebracht, Untersuchungen mit Fenoterol und Pindolol am Tier vorzunehmen.

Die Ergebnisse der eigenen in-vitro Untersuchungen mit dem β -Sympathomimetikum Fenoterol zur Tokolyse zeigen eine relativ kurze Wirkungsdauer. Aus diesem Grunde könnte die Anwendung dieser Substanz in der Tiergeburtshilfe eventuell neben Clenbuterol eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten erbringen. Das Gleiche gilt für das β -Sympatholytikum Pindolol. Diese Substanz hat im Vergleich zu Propanolol eine etwas stärkere Wirkung, während Carazolol gegenüber Propanolol eine ca. 100fach stärkere Wirksamkeit besitzt.

6. ZUSAMMENFASSUNG

An Myometriumstreifen von mit Oestradiolvaleriat vorbehandelten Ratten wurde die Wirkung der β -Sympathomimetika Fenoterol, Orciprenalin und Terbutalin und der β -Sympatholytika Propanolol und Pindolol untersucht.

1. Die tokolytische Wirkung von Terbutalin, Orciprenalin und Fenoterol ist dosisabhängig unterschiedlich stark. Fenoterol führt bei einer Konzentration von 0,33 μMol , Terbutalin und Orciprenalin bei einer Konzentration von 22,0 μMol bzw. 47,0 μMol zur Tokolyse.
2. Die Wirkung von Terbutalin, Orciprenalin und Fenoterol am Rattenmyometrium kann durch Propanolol und Pindolol aufgehoben werden.
3. Obwohl die tokolytische Wirksamkeit von Fenoterol der des Terbutalin und des Orciprenalin überlegen ist, verfügt Fenoterol im Gegensatz zu Terbutalin und Orciprenalin über eine sehr kurze Wirkungsdauer.
4. Nach den Ergebnissen dieser in-vitro Untersuchung sollten das Sympathomimetikum Fenoterol und das Sympatholytikum Pindolol in der Tiergeburtshilfe im Einsatz geprüft werden.

7. SUMMARY

Investigation of the Effects of Selected β -Sympathomimetic and β -Sympatholytic Agents on the Motility of the Myometrium of the Rat

A study was undertaken to investigate the effects of the β -sympathomimetic agents, fenoterol, orciprenaline and terbutaline and the β -sympatholytic agents, propranolol and pindolol on strips of myometrium obtained from estradiol valerate treated rats.

1. The tocolytic effect of terbutaline, orciprenaline and fenoterol is dose dependent and varies with each agent. Fenoterol, terbutaline and orciprenaline induce tokolysis at concentrations of 0.33 μMol , 22.0 μMol and 47.0 μMol respectively.
2. The effect of terbutaline, orciprenaline and fenoterol on the myometrium of the rat can be reversed by either propranolol or pindolol.
3. The tocolytic effect of fenoterol is superior to that of terbutaline and orciprenaline, however its duration of effect in comparison to both is very short.
4. The results of this in vitro investigation indicate that the sympathomimetic agent, fenoterol and the sympatholytic agent, pindolol deserve evaluation in veterinary obstetrics.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- ABDEL-AZIZ, A. und N. BAKRY (1973): The reactivity of the rat uterus to sympathomimetics during the oestrous cycle and pregnancy and after parturition.
J. Reprod. Fertil. 35, 217-223
- AHLQUIST, R.P. (1948): A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586-600
- ANDERSSON, K.E., L.Ph. BENGTSSON, I. GUSTAFSON, I. INGEMARSSON (1974): The relaxing effect of terbutaline on the human uterus during term labor.
Amer. J. Obstet. Gynec. 121, 602-609
- ANDERSSON, K.E., I. INGEMARSSON, C.G.A. PERSSON (1975): Effects of terbutaline on human uterine motility at term.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 54, 165-172
- BAILLIE, P., F.P. MEEHAN, A.J. TYACK (1970): Treatment of premature labour with orciprenaline.
Brit med. J. 4, 154-155
- BALLARINI, G., G. BELLUZZI, G. BRISIGHELLA, G. FANINI, G.C. SIGNORINI (1980): Ausschaltung nächtlicher Geburten beim Rind mittels doppelter Applikation des Tokolytikums NAB 365 (Planipart^R).
Tierärztl. Umsch. 35, 504-508

- BALLARINI, G. und F. GUIZZARDI (1981): Wirkung des β -Blockers Carazolol bei Transportkrankheit oder Streß-Syndrom des Schweines.
Tierärztl. Umsch. 36, 171-180
- BOOTH, N.H. und L.E. McDONALD (1982): Veterinary Pharmacology and Therapeutics.
Iowa State University Press, Ames, 5th Ed.
- BULBRING, E., R. CASTEELS, H. KURIYAMA (1968): Membrane potential and ion content in cat and guinea-pig myometrium and the response to adrenaline and noradrenaline.
Brit. J. Pharmacol. 34, 388-407
- CANNON, W.B. und A. ROSENBLUETH (1937): Autonomic neuro-effector systems.
N.Y. Macmillan
- CALIXTO, J.B. und C.M. SIMAS (1984): Mechanism of action of isoprenaline, terbutaline and orciprenaline on gravid human isolated myometrium. Influence of the neuronal uptake process.
Biol. Reprod. 30, 1117-1123
- CHA, K.S., W.C. LEE, A. RUDZIK, J.W. MILLER (1965):
A comparison of the catecholamine concentrations of uteri from several species and the alterations which occur during pregnancy.
J. Pharmacol. exp. Ther. 148, 9

DALE, H.H. (1906): On some physiological actions of ergot.

J. Physiol., Lond. 34, 163-206

DIAMOND, J. und T.M. BRODY (1966): Hormonal alterations
of the response of the rat uterus to catecholamines.

Life Sci. 5, 2187-2193

DIAMOND, J. und J.M. MARSHALL (1969): A comparison of
the effects of various smooth muscle relaxants
on the electrical and mechanical activity of rat
uterus.

J. Pharmacol. exp. Ther. 168, 13-20

EBENBÜCK, A. (1973): Die Adrenozeptoren im Myometrium des
Schafes.

Diss. med. vet., München

FITZ, R. (1981): Catecholamine und deren Metaboliten im
Urin von Rindern bei normalen und gestörten Ge-
burten.

Diss. med. vet., München

FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMMEL (1983): Allgemeine und
spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Bibliographisches Institut Mannheim/Wien/Zürich

FRITZ, B. (1985): Zur Wirkung des β_2 -Sympathomimetikums
Clenbuterol und des β -Blockers Carazolol auf das
Myometrium der Ratte unter Östrogeneinfluß.

Diss. med. vet., München

GASTAUER, R. (1978): Therapeutische Möglichkeit den akuten Herztod von Windhunden während des Rennens durch Gabe des β -Blockers Carazolol zu verhüten.

Tierärztl. Umsch. 33, 259-262

GOODMAN; L.S. und A. GILMAN (1975): The pharmacological basis of therapeutics.

The Macmillan Co. New York

HAMMERL, J., G. SCHMID; P.R. RUDLOFF, M. RUSSE (1984):

Zur Prophylaxe der Nachgeburtsverhaltung beim Rind.

Tierärztl. Umsch. 39, 743-746

JANUSZEWSKI, T. (1985): Zur Wirkung des Beta-Adrenozeptorenblockers Carazolol nach tierärztlicher Geburtshilfe beim Rind auf den Abgang der Nachgeburt.

Diss. med. vet., München

KERN, O. und H. SCHILL (1983): Pharmacology of uterine motility and relaxation.

In: Ruckebusch, Y., P.L. Toutain, G.D. Korritz (Hrsg.), Veterinary Pharmacology and Toxicology, 203-211, MTP Press, Ltd., Lancaster

KROEGER, E.A. und J.M. MARSHALL (1973): Beta-adrenergic effects on rat myometrium: mechanisms of membrane hyperpolarisation.

Amer. J. Physiol. 225, 1339-1345

- LANDS, A.M., A. ARNOLD, J.P. McAULIFF, F.P. LUDUENA, T.G.
BROWN (1967): Differentiation of receptor systems
activated by sympathomimetic amines.
Nature, Lond. 214, 597-598
- LANGLEY, J.N. (1905): On the reaction of cells and of
nerve-endings to certain poisons, chiefly as re-
gards the reaction of striated muscle to nicotine
and to curare.
J. Physiol., Lond. 33, 374-413
- LARSEN, J.J. (1979): Beta-adrenoceptors in the pregnant
and non-pregnant myometrium of the goat and cow.
Acta pharmacol et toxicol. 44, 132-138
- LEHMANN, H.D. (1978): Pharmakologie der Uterusmotorik.
Prakt. Tierarzt 59, 930-938
- LIPSHITZ, J. und P. BAILLIE (1976): Uterine and cardiovascu-
lar effects of beta₂-selective sympathomimetic
drugs administered as an intravenous infusion.
Sth afr. med. J. 50, 1973-1977
- LIPSHITZ, J., P. BAILLIE, D.A. DAVEY (1976): A comparison
of the uterine beta₂-adrenoreceptor selectivity
of Fenoterol, Hexoprenaline, Ritodrine and
Salbutamol.
Sth afr. med. J. 50, 1969-1972

- MARSHALL, J.M. (1973a): The Physiology of the Myometrium.
In: The Uterus, 89-109, International Academy of
Pathology Monograph No. 14, Williams and Wilkins,
Baltimore, Md.
- MARSHALL, J.M. (1973b): Effects of catecholamines on the
smooth muscle of the female reproductive tract.
Annu. Rev. Pharmacol. 13, 19-32
- MARSHALL, J.M. und E.A. KROEGER (1973): Adrenergic influen-
ces on uterine smooth muscle.
Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 265, 135-148
- MILLER, J.W. (1967): Adrenergic receptors in the myometrium.
Nature 139, 788-798
- MITOLO-CHIEPPA; D., P. MINOIA, G. RENNA (1977): Alpha- und
beta-Rezeptoren der Uterusmuskulatur von Rind
und Pferd.
Atti. Soc. ital. Sci. Vet. 31, 443-444
- MITOLO-CHIEPPA, D., M.D. LOGRANO, M.R. CARRATU, P. MINOIA
(1979): Azione tokolitica dell'alcol 4-amino-
(ter-butyl-amino metil)-3,5 dicloro benzilico
(clenbuterolo) valutata sull'utero di ratte in
vitro.
Rivista di Farmacologia e Terapia 10, 259-263
- MOAVAD, A.H. (1973): The sympathetic nervous system and
the uterus.
In: Uterine contraction - side effects of steroidal
contraceptives. John Wiley and Sons, New York/
London/Sydney/Toronto

- MUSCHOLL, E. und K.H. RAHN (1968): Adrenerge alpha- und beta-Rezeptoren und ihre spezifischen Hemmstoffe.
Klin. Wschr. 46, 113-119
- NOREISCH, W. (1973): Adrenozeptoren im Myometrium des Schweines.
Diss. med. vet., München
- PALM, D. (1980): Wirkung und Wirkungsqualitäten von beta-Rezeptorenblockern.
Excerpta med. Carazolol Symposium, München, 4-9
- ROBERTS, J.M., P.A. INSEL, R.D. GOLDFIEN, A. GOLDFIEN (1977): Alpha-adrenoreceptors but not beta-adrenoreceptors increase in rabbit uterus with oestrogen.
Nature 270, 624-625
- ROSENGREN, E. und N.O. SJÖBERG (1968): Changes in the amount of adrenergic transmitter in the female genital tract of rabbit during pregnancy.
Acta Physiol. scand. 72, 412-424
- SJÖBERG, N.O. (1968): Increase in transmitter content of adrenergic nerves in the reproductive tract of female rabbits after oestrogen treatment.
Acta Endocrin. 57, 405-413
- V.D. CRABBEN, H., W. BODEN, S. POTTHOFF (1972): Wehenhemmung mit Th 1165a.
In: Jung, H. (Hrsg.), Methoden der pharmakologischen Geburtserleichterung und Uterus-Relaxation, 155-159, Thieme-Verlag, Stuttgart

V.ROSSUM, J.M. (1965): Different types of sympathomimetic alpha-receptors.

J. Pharm. Pharmacol. 17, 202

WENGERT, D. (1978): Beeinflussung von Tachykardien - hervorgerufen durch Isoprenalin oder Deckakt - durch das β -Sympatholytikum Carazolol beim Schwein.

Diss. med. vet., Hannover

YOSHINAGA, K., R.A. HAWKINS, J.F. STOCKER (1969): Estrogen secretion by the ovary in vivo during the estrous cycle and pregnancy.

Endocrinology 85, 103

ZILIANI, M. und J. ALLER (1971): Action of orciprenaline on uterine contractility during labor, maternal cardiovascular system, fetal heart rate and acid-base balance.

Amer. J. Obstet. Gynec. 109, 1073-1079

9. ANHANG

Tab. 1: Meßergebnisse am Myometrium nach Zugabe von Terbutalin und Propanolol in steigenden Konzentrationen.

Ausgangslösung: Terbutalin = 0,5 mg/ml (2200 μ Mol)

Propanolol = 1,0 mg/ml (3900 μ Mol)

Verdünnungsreihe	Fläche vor Medikamentenzugabe (mm ² /5 Minuten)			$\bar{x} \pm s$	Kontraktionsleistung %
	196,0	173,6	161,2		
	Fläche nach Medikamentenzugabe (mm ² /5 Minuten)				
10 ⁻⁹	134,1	132,3	110,7	122,4 + 10,83	71,7
10 ⁻⁸	121,6	111,8	116,1	117,1 + 3,63	68,6
10 ⁻⁷	106,5	104,5	102,6	102,7 + 3,50	60,2
10 ⁻⁶	84,2	94,6	83,2	86,4 + 4,75	50,6
10 ⁻⁵	19,2	24,9	26,5	23,5 + 2,71	13,8
Propanolol 10 ⁻⁷	50,7	45,0	45,3	47,0 + 2,27	27,5

Tab. 2: Meßergebnisse am Myometrium nach Zugabe von Terbutalin und

Pindolol in steigenden Konzentrationen.

Ausgangslösung: Terbutalin = 0,5 mg/ml (2200 µMol)

Pindolol = 0,2 mg/ml (805,4 µMol)

Verdünnungsreihe	Fläche vor Medikamentenzugabe (mm²/5 Minuten)				$\bar{x} \pm s$	Kontraktions- leistung %	
	137,5	131,7	151,1	158,5			
Terbutalin	Fläche nach Medikamentenzugabe (mm²/5 Minuten)						
	10 ⁻⁹	111,3	109,4	107,6	108,1	109,1 $\pm$ 1,43	75,4
	10 ⁻⁸	101,2	111,2	103,4	109,4	106,3 $\pm$ 4,12	73,5
	10 ⁻⁷	102,3	94,7	106,7	97,3	100,3 $\pm$ 4,62	69,3
10 ⁻⁶	94,2	82,7	91,7	87,9	89,1 $\pm$ 4,33	61,6	
10 ⁻⁵	26,0	25,9	31,6	29,4	28,2 $\pm$ 2,40	19,5	
Pindolol 10 ⁻⁷	35,4	38,6	40,0	34,0	37,0 $\pm$ 2,40	25,6	

Tab. 3: Meßergebnisse am Myometrium nach Zugabe von Orciprenalin und

Propanolol in steigenden Konzentrationen.

Ausgangslösung: Orciprenalin = 1,0 mg/ml (4700 μ Mol)

Propanolol = 1,0 mg/ml (3900 μ Mol)

Verdünnungsreihe	Fläche vor Medikamentenzugabe (mm ² /5 Minuten)				$\bar{x}$ + s	Kontraktions- leistung %
	174,3	167,8	123,4	109,4		
	Fläche nach Medikamentenzugabe (mm ² /5 Minuten)					
10 ⁻⁹	135,6	129,6	113,8	103,2	120,6 + 12,80	83,9
10 ⁻⁸	118,6	106,9	85,7	98,9	102,5 + 11,98	71,3
10 ⁻⁷	87,4	91,1	78,9	89,8	86,8 + 4,75	60,4
10 ⁻⁶	70,4	67,8	66,6	63,0	67,0 + 2,66	46,6
10 ⁻⁵	17,7	10,3	11,5	13,2	13,2 + 2,81	9,2
Propanolol 10 ⁻⁸	47,8	36,4	28,6	36,2	37,3 + 6,85	26,0

Tab. 4: Meßergebnisse am Myometrium nach Zugabe von Orciprenalin und

Pindolol in steigenden Konzentrationen.

Ausgangslösung: Orciprenalin = 1,0 mg/ml (4700 μ Mol)

Pindolol = 0,2 mg/ml (805,4 μ Mol)

Verdünnungsreihe	Fläche vor Medikamentenzugabe (mm ² /5 Minuten)			$\bar{x} \pm s$	Kontraktions- leistung %
	161,1	154,2	157,3		
	Fläche nach Medikamentenzugabe (mm ² /5 Minuten)			158,8 $\pm$ 3,23	
10^{-9}	127,4	129,3	143,7	135,9 $\pm$ 7,56	85,6
10^{-8}	115,5	108,7	109,9	113,0 $\pm$ 3,76	71,2
10^{-7}	107,3	106,3	78,7	94,7 $\pm$ 12,40	59,6
10^{-6}	68,3	74,9	67,5	69,4 $\pm$ 3,19	43,7
10^{-5}	12,6	13,9	12,9	13,5 $\pm$ 0,73	8,5
Pindolol 10^{-8}	54,5	52,0	52,4	50,5 $\pm$ 4,33	31,8

Tab. 5: Meßergebnisse am Myometrium nach Zugabe von Fenoterol und

Propanolol in steigenden Konzentrationen.

Ausgangslösung: Fenoterol = 1,0 mg/ml (3296 μ Mol)

Propanolol = 1,0 mg/ml (3900 μ Mol)

Verdünnungsreihe	Fläche vor Medikamentenzugabe (mm ² /5 Minuten)				$\bar{x} \pm s$	Kontraktions- leistung %
	Fläche nach Medikamentenzugabe (mm ² /5 Minuten)					
Fenoterol	99,2	90,8	97,6	87,2	93,7 $\pm$ 4,90	
10^{-9}	58,5	80,2	88,3	57,1	71,0 $\pm$ 13,54	75,8
10^{-8}	36,6	51,4	58,3	53,4	49,9 $\pm$ 8,09	53,3
10^{-7}	11,1	10,4	12,0	11,6	11,3 $\pm$ 0,60	12,1
Propanolol 10^{-8}	29,2	29,7	35,9	28,5	30,8 $\pm$ 2,96	32,9

Tab. 6: Meßergebnisse am Myometrium nach Zugabe von Fenoterol und Pindolol in steigenden Konzentrationen.

Ausgangslösung: Fenoterol = 1,0 mg/ml (3296 μ Mol)

Pindolol = 0,2 mg/ml (805,4 μ Mol)

Verdünnungsreihe	Fläche vor Medikamentenzugabe (mm ² /5 Minuten)				$\bar{x} \pm s$	Kontraktions- leistung %
	109,0	124,5	117,7	105,8		
Fenoterol	Fläche nach Medikamentenzugabe (mm ² /5 Minuten)					
10 ⁻⁹	102,3	122,4	108,7	101,3	108,7 $\pm$ 8,42	95,1
10 ⁻⁸	81,6	90,5	81,1	86,3	84,9 $\pm$ 3,83	74,3
10 ⁻⁷	24,8	29,1	24,7	26,9	26,4 $\pm$ 1,80	23,1
Pindolol 10 ⁻⁸	39,3	44,8	45,0	42,0	42,8 $\pm$ 2,33	37,4

LEBENS LAUF

Am 30.7.1937 wurde ich, Ambrose Bennacle Amissah, als zweiter Sohn des Rechtsanwaltes Ambrose Bennacle Amissah und seiner Ehefrau, Diana, geborene Evans in Accra, Gold Coast (jetzige Ghana) geboren.

1944 - 1952	Besuch der Volksschule, Accra Government Boys' School
1953 - 1959	Besuch des Gymnasiums, Mfantshipim School, Cape Coast
1960 - 1961	Besuch des Goethe Institutes, Ebersberg/Obb.
1961 - 1968	Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin, West Berlin
1969 - 1974	Regierungstierarzt, Landwirtschaftsministerium, Wa und Accra, Ghana
1975 - 1978	Vertreter bei Southwestern Petroleum Corporation, Forth Worth, Texas, USA
1979 - 1981	Angestellter bei Smithsonian Institution, Washington, D.C., USA
1982 - 1984	Regierungstierarzt, Landwirtschaftsministerium, Dar-es-Salaam, Tanzania
Dezember 1984	Beginn der Arbeit zu der vorliegenden Dissertation an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik unter Leitung von Herrn Prof. Dr. M.W. Rüsse

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. M.W. Rüsse für die Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte freundliche und großzügige Unterstützung, die die Anfertigung der Arbeit erst ermöglichte.

Herrn Dr. med. vet. habil. H. Waibl danke ich herzlich für die Unterstützung bei der planimetrischen Auswertung.

Meinem sehr verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Dr. h.c. J. Boch danke ich sehr herzlich für das an meiner Arbeit gezeigte Interesse und für die Anregungen bei gelegentlichen Begegnungen.

Mein Dank gilt ferner Frau M. Scheidter für die schreibmaschinentechnische Anfertigung dieser Arbeit und den Mitarbeitern an der Klinik für ihre Hilfsbereitschaft.

